

Mémoire de fin d'études de la 2^{ème} année de Master

L'implication des parents dans la recherche clinique pédiatrique : biais ou avantage ?

Sous la direction de Mme Marie-Pierre FLAMENT LETERME

Ingénierie de la Santé - Parcours Healthcare Business et Recherche clinique

Année scolaire 2018 - 2019

Date de soutenance : 02/10/2019

Composition du Jury :

- Président de jury : M. Marc LAMBERT
- 2^{ème} membre de jury : Mme Marie-Pierre FLAMENT LETERME
- 3^{ème} membre de jury : Mme Virginie SUFFYS



REMERCIEMENTS

Dans le cadre de ce mémoire, je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui m'ont aidé à mener à bien ce travail.

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de mémoire, Mme Marie-Pierre FLAMENT, pour la disponibilité et la confiance qu'elle m'a accordées tout au long de mon mémoire ainsi que pour son aide concernant la rédaction du présent document.

Une partie de mes remerciements vont également à M. Adel AMIROUCHE, attaché de recherche clinique à l'INSERM, pour son appui, son écoute ainsi que ses conseils qui m'ont encouragé à réaliser un travail et une étude de qualité. Je tiens particulièrement à le remercier pour la transmission de son savoir-faire et savoir-être.

Enfin, je tiens également à remercier Mme. Virginie SUFFYS pour son soutien au cours de mon mémoire et d'avoir accepté de participer à la composition du jury pour ma soutenance.

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| REMERCIEMENTS | 2 |
| SOMMAIRE | 3 |
| 1 INTRODUCTION | 6 |
| 2 ETAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN PEDIATRIE | 7 |
| 2.1 Historique | 7 |
| 2.2 Cadre réglementaire | 11 |
| 3 L'ENFANT ET LA RECHERCHE CLINIQUE | 18 |
| 3.1 Physiologie de l'enfant | 18 |
| 3.2 Psychologie de l'enfant | 21 |
| 4 IMPLICATION DES PARENTS DANS LA RECHERCHE CLINIQUE PEDIATRIQUE : AVANTAGE ou BIAIS ? | 25 |
| 4.1 Cadre réglementaire | 25 |
| 4.2 Apport des parents dans la recherche clinique | 27 |
| 4.3 L'implication des parents : un biais ? | 28 |
| 5 ETUDES DE CAS | 32 |
| 5.1 Objectifs | 32 |
| 5.2 Matériels et méthode | 32 |
| 5.3 Résultats | 34 |
| 5.3.1 La population | 34 |
| 5.3.2 Répartition en fonction des pathologies | 36 |
| 5.3.3 Test de Khi-deux | 38 |
| 5.4 Discussion | 39 |
| 6 AXES D'AMELIORATION | 41 |
| 7 CONCLUSION | 42 |
| 8 BIBLIOGRAPHIE | 44 |



| | |
|---|----|
| ANNEXE 1 : Plaquette d'information pour les enfants de 6-10 ans [18]..... | 49 |
| ANNEXE 2 : Plaquette d'information pour les adolescents [18]..... | 50 |
| ANNEXE 3 : Tableaux des études en fonction des pathologies | 51 |
| 9 RESUME | 57 |
| 10 ABSTRACT..... | 57 |

TABLE DES ILLUSTRATIONS

| | |
|---|----|
| Illustration 1 – Démarches réglementaires en fonction du projet | 11 |
| Illustration 2 - Les catégories de recherche selon la Loi Jardé | 12 |
| Illustration 4 – Répartition des minéraux, graisse et protéine chez l'enfant en fonction de son âge..... | 19 |
| Illustration 5 – Composition de l'œil..... | 27 |
| Illustration 6 - Schéma explicatif de la méthodologie..... | 33 |
| Illustration 7 - Histogramme de répartition des patients en fonction du nombre de patients screenés, nombre de patients inclus, nombre de patients non inclus et nombre de patients ayant refusé de signer le consentement | 35 |
| Illustration 8 - Histogramme de répartition en pourcentage des patients en fonction du nombre de patients screenés, nombre de patients inclus, nombre de patients non inclus et nombre de patients ayant refusé de signer le consentement | 35 |
| Illustration 9 - Camembert de répartition en pourcentage du nombre de patients screenés, nombre de patients inclus, nombre de refus et nombre de non-inclus en fonction des pathologies | 37 |
| Illustration 10 – Nombre de patients screenés, inclus et ayant refusé de participer à une étude en fonction des différentes pathologies | 38 |
| Illustration 112 - Ecart type par rapport à la moyenne pour les patients inclus..... | 39 |
| Illustration 12 - Ecart type par rapport à la moyenne pour les patients ayant refusé de participer à l'étude | 39 |
| | |
| Tableau 1 - Répartition des patients en fonction du nombre de patients screenés, nombre de patients inclus, nombre de patients non inclus et nombre de patients ayant refusé de signer le consentement..... | 34 |
| Tableau 2 - Répartition du nombre de patients screenés, nombre de patients inclus, nombre de refus et nombre de non-inclus en fonction des pathologies..... | 36 |
| Tableau 3 - Répartition en pourcentage du nombre de patients screenés, nombre de patients inclus, nombre de refus et nombre de non-inclus en fonction des pathologies | 37 |

1 INTRODUCTION

A l'heure actuelle, nous constatons qu'au niveau de la pédiatrie la recherche clinique est moins présente. En effet, les enfants dans le cas de certaines maladies n'ont pas accès à des traitements adaptés. Cela est dû notamment à la complexité de conduire une recherche clinique chez les enfants :

- Difficultés techniques : il faut concevoir des appareils adaptés à l'enfant, perfectionner ses méthodes (par exemple chez un enfant on va prélever moins de sang donc il faut que la technique utilisée soit la plus précise possible) ;
- Difficultés logistiques : il faut concilier la recherche avec la vie scolaire et familiale de l'enfant ;
- Difficultés d'éthique ou d'image : l'enfant est considéré comme une personne vulnérable au vu de la recherche.

De plus, la recherche clinique de manière générale peut être faussée par ce qu'on nomme les biais. Selon l'Académie européenne des Patients (EUPATI), un biais est un ajustement intentionnel ou non dans la conception et/ou la conduite d'un essai clinique, dans l'analyse et dans l'évaluation des données, qui peut affecter les résultats.

On a par exemple le biais de sélection qui peut être présent si l'on choisit les patients en fonction de leur état de santé ou de leur âge et de manière aléatoire. **[1]**

Tout cela m'a donc naturellement amené à me questionner sur l'implication des parents au niveau de la recherche clinique pédiatrique. Est-ce un biais ou un avantage ?

Pour y répondre nous ferons dans un premier temps un état des lieux de la recherche clinique en pédiatrie avant de nous intéresser à l'enfant, un des principaux acteurs de cette recherche. Enfin, nous analyserons les différents avantages qu'offre l'implication des parents dans la recherche clinique avant de nous orienter vers les axes d'amélioration. Une étude de cas a par ailleurs été réalisée pour appuyer les propos du présent mémoire et vous sera détaillée dans les chapitres suivants.

2 ETAT DES LIEUX DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN PEDIATRIE

2.1 Historique

La réglementation en recherche clinique a débuté dès 1944 aux Etats-Unis. A la même période, la FDA a décidé de publier un règlement nommé « Pediatric Labeling rule » demandant à l'ensemble des fabricants commercialisant des médicaments d'examiner les données existantes relatives au traitement de l'enfant. L'objectif est de vérifier que ces dernières étaient suffisantes pour étayer des informations supplémentaires concernant son utilisation chez les enfants sur l'étiquetage. Néanmoins, cette réglementation se basant sur une démarche volontaire des fabricants a eu peu d'impact. Une approche beaucoup plus réglementaire en matière d'étiquetage pédiatrique nommée « FDA Modernization Act » a été proposée par la FDA en août 1997. L'approche est finalisée en décembre 1998. Cette réglementation établit la nécessité que l'ensemble des nouveaux médicaments et produits biologiques n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché soient étudiés chez les enfants et donne la légitimité aux autorités d'exiger des études pédiatriques pour les médicaments et les produits biologiques qui sont actuellement commercialisés.

Cette loi permettait aux industries pharmaceutiques d'obtenir une extension de 6 mois supplémentaires concernant l'exclusivité commerciale sur le produit s'ils souhaitaient étudier les médicaments chez les enfants. Pour cela, les entreprises devaient effectuer une Written Request.

De plus, selon la FDA Modernization Act, l'ensemble des données relatives à la sécurité et l'efficacité doivent être indiquées non seulement dans les New Drug Application (NDA) mais également dans les Biologic License Application (BLA) approvals. Toutefois, les fabricants peuvent obtenir des dérogations aux exigences en matière d'études cliniques pédiatriques si :

- Le produit ne représente pas un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements déjà existants pour les enfants.
- Le produit n'est pas susceptible d'être utilisé chez un nombre important de patients pédiatriques.

Il y a également des dérogations disponibles pour les médicaments commercialisés particulièrement lorsque les études cliniques sont impossibles ou très peu pratiques ou encore lorsque la preuve suggère fortement que le produit est inefficace voire dangereux pour la population pédiatrique. Il existe par ailleurs une possibilité de renonciation partielle pour un groupe d'âge pédiatrique donné.

D'autre part, la FDA est autorisée à demander des études cliniques pédiatriques pour les produits :

- Utilisés pour une indication précise chez un nombre important d'enfants (seuil défini à 50 000 ou plus) et pour lesquels l'absence d'étiquetage adéquat pourrait poser un problème à son utilisation ;
- Apportant un bénéfice thérapeutique significatif par rapport aux traitements actuellement disponibles et pour lesquels l'absence d'étiquetage pourrait imposer des risques importants.

En 2002, la loi The Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA) a été promulguée permettant ainsi une extension du rôle de la National Institute of Health (NIH) dans l'objectif de combler les lacunes de la loi précédente, la FDA Act Modernization.

Cette réglementation est par la suite complétée par la Pediatric Research Equity Act (PREA) en 2003. Ce texte réglementaire prévoit l'obligation de fournir des données pour toutes nouvelles demandes d'AMM et plus spécifiquement pour :

- Les produits protégés par un brevet,
- Les produits chimiques et biologiques,
- L'indication pour laquelle est faite la demande d'AMM,
- Tous les sous-groupes de la population pédiatrique.

La BPCA ainsi que la PREA ont été remises en vigueur provisoirement en 2007 puis de manière définitive en 2012.

La BPCA a permis la mise en place d'un programme de recherche par le biais des NIH, en particulier auprès de l'institut national de l'Unice Kennedy, Shriver, de la santé de l'enfant et du développement humain (NICHD). Effectivement, dans le cadre du mandat du BPCA, la NICHD en collaboration avec la FDA et des experts en pédiatrie est chargée dans un premier temps d'identifier et de publier une liste de

médicaments (et en 2007 les domaines thérapeutiques) pour lesquels il est primordial et urgent de réaliser des études cliniques chez des enfants. D'autre part, elle est chargée de parrainer des études cliniques en pédiatrie jugées pertinentes.

Concomitamment, la NICHD doit soumettre les données résultantes de ses études à la FDA afin d'envisager des modifications de l'étiquetage pour les produits de pédiatrie. En 2003, une première liste contenant 12 médicaments non brevetés nécessitant une enquête plus approfondie a été publiée. Une liste plus récente décrivant les besoins prioritaires en matière de traitement pédiatrique dans plusieurs domaines thérapeutiques a été publiée en 2018. Sur cette liste, nous constatons que les thématiques telles que les maladies infectieuses, les maladies respiratoires, les recherches néonatales ou encore les maladies neurologiques sont considérées comme prioritaires par la NICHD pour l'année 2018-2019. **[2], [3], [4],[5] et [6]**

Parallèlement à cela, en Europe, la Commission Européenne a organisé à l'agence européenne du médicament une table ronde d'experts pour discuter de la médecine pédiatrique. Il a été identifié par les experts présents qu'un renforcement de la législation était nécessaire avec l'introduction d'un système d'incitations.

En 1998, la Commission Européenne soutient le besoin d'une discussion internationale concernant la conduite d'une étude clinique chez les enfants dans le contexte de l'International Conference of Harmonisation (ICH).

En 2000, la directive tripartite harmonisée E11 ICH intitulée "Investigation clinique des médicaments dans la population pédiatrique" a été mise au point et est ensuite devenue une directive européenne en 2001. Cette directive, adoptée le 4 avril 2001 par le parlement et le conseil européen, a pour objectif de souligner l'importance et la nécessité de tester scientifiquement les médicaments à destination des enfants avant leur commercialisation. Cela signifie qu'il faut donc réaliser des essais cliniques chez les enfants afin d'améliorer les traitements qui les concernent et actuellement disponibles.

Ainsi, cette politique a pour principal objectif d'améliorer la santé des enfants en mettant en avant la recherche et le développement de médicaments à usage pédiatrique.

La France joue un rôle important pour le développement de la recherche clinique pédiatrique. En effet, en Juillet 2000, elle a pris l'initiative de présenter au conseil des ministres un mémorandum exposant l'importance de développer des médicaments spécifiquement pour les enfants. Cela donna lieu à une résolution qui a été votée le 14 décembre 2000, invitant la commission Européenne à s'emparer du sujet et à faire des propositions adéquates sous forme d'incitations, de mesures réglementaires ou d'autres mesures de soutien en matière de recherche clinique et de développement. Les aspects éthiques et les normes appliqués à la recherche clinique pédiatrique devaient être pris en compte afin que les nouveaux médicaments ainsi que les médicaments commercialisés soient adaptés aux besoins de cette population.

Le 28 février 2002, la Commission Européenne a présenté un document de consultation à la suite duquel elle a déposé un projet de règlement le 5 Novembre 2004 transmis au conseil de l'union européenne le 29 septembre 2004 dans le cadre de la procédure de co-décision. Le 1^{er} juin 2006, le parlement européen donne son accord définitif au règlement européen CE N° 1901/2006, concernant les médicaments pédiatriques, qui entre en vigueur en Janvier 2007.

Par ailleurs, ce règlement européen impose notamment aux entreprises pharmaceutiques le dépôt auprès du comité Européen Pédiatrique (PDCO) d'un plan d'Investigation Pédiatrique (PIP). Il s'agit là d'un programme de recherche et de développement complet. **[2], [6], [7], [8] et [9]**

Ces deux institutions seront décrites plus en détails dans la partie suivante.

2.2 Cadre réglementaire

La recherche clinique, de par les nombreux scandales dont elle a été victime par le passé, est actuellement encadrée par de nombreux textes réglementaires tels que la loi Jardé qui a été mise en application le 18 Novembre 2016. Cette dernière apporte quelques modifications par rapport à la loi Huriet-Sérusclat concernant la protection des personnes dans la recherche biomédicale.

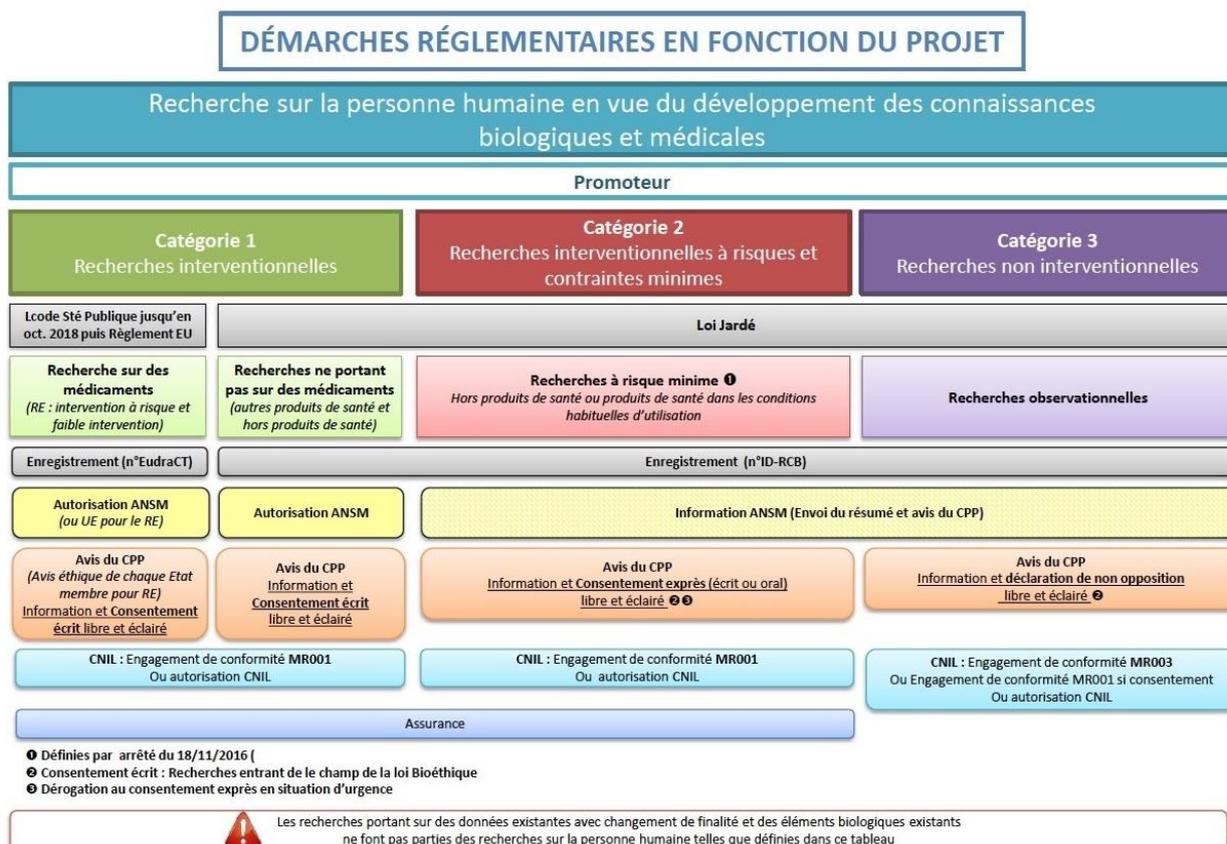


Illustration 1 – Démarches réglementaires en fonction du projet [10]

La loi Jardé est fondée sur le risque pour le patient et se distingue en trois grandes catégories de recherche.

CATEGORIE 1

Les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle.

CATEGORIE 2

Les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, liste fixée par arrêté du ministre de la santé et après avis du directeur de l'ANSM.

CATEGORIE 3

Les recherches non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

Illustration 2 - Les catégories de recherche selon la Loi Jardé

N'entre pas dans la loi Jardé la recherche non interventionnelle rétrospective (= recherche portant sur des données existantes avec changement de finalité et/ou des éléments biologiques existants).

En ce qui concerne la recherche sur le médicament, la loi Jardé devra être appliquée jusqu'en octobre 2018, passé cette date il faudra se conformer à la nouvelle réglementation européenne.

De plus, comme on peut le constater sur l'illustration 2, en fonction de la catégorie de la recherche il est nécessaire d'avoir certaines autorisations spécifiques telles que :

- **L'avis favorable du CPP** (= Comité de protection des personnes) qui depuis la mise en application de la loi Jardé est choisie de manière aléatoire,

- **L'autorisation de l'ANSM** (= Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé),
- Ou encore **l'autorisation de la CNIL** (Commission nationale de l'informatique et des libertés). [10]

D'autre part, il y a également les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) qui régissent la recherche clinique. Les BPC correspondent à un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthiques et scientifiques, reconnues au plan international, devant être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales.

Ces dernières ont pour objectifs :

- La protection des droits, à la sécurité et à la protection des personnes se prêtant à ces recherches.
- La crédibilité et la confidentialité des données à caractère personnel et des résultats de ces recherches.

Elles s'appliquent aux recherches biomédicales portant sur des médicaments à usages humains et sont à destination du promoteur, de l'investigateur et des collaborateurs des recherches biomédicales. Les Bonnes Pratiques Cliniques ont été mises en place :

- Vu la directive 2001/20/CE du Parlement européen et du Conseil du 4 avril 2001 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain;
- Vu la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 modifiée instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;
- Vu la directive 2005/28/CE de la Commission du 8 avril 2005 fixant des principes et des lignes directrices détaillées relatifs à l'application de bonnes pratiques cliniques en ce qui concerne les médicaments expérimentaux à

usage humain, ainsi que les exigences pour l'octroi de l'autorisation de fabriquer ou d'importer ces médicaments ;

- Vu le code de la santé publique, et notamment l'article L. 1121-3, et R. 5121-11;
- Vu la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;
- Vu l'arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques ainsi qu'à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique, **[11]**

En complément de ces textes réglementaires généraux de la recherche clinique, il existe d'autres éléments règlementaires plus spécifiques à la pédiatrie dont le plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) et le Comité Européen Pédiatrique (PDCO).

Le plan d'investigation pédiatrique est mis en place afin de soutenir l'autorisation pédiatrique d'un médicament. Une fois accepté, il est mis à jour au moyen d'une procédure de modification.

Ce dernier contient l'ensemble des informations suivantes :

- Les besoins de tous les groupes d'âges pédiatriques, de la naissance à l'adolescence, et le calendrier des études sur les enfants par rapport à celles sur les adultes. L'éventail complet des âges pédiatriques doit être couvert, sauf justification contraire.
- Une présentation de la maladie, de son diagnostic et du traitement. Toute différence entre enfants et adultes doit être mise en évidence.
- Une présentation des données disponibles sur le médicament, y compris :
 - les informations chimiques sur la formulation actuelle ;
 - les données d'études cliniques et non cliniques.
- La stratégie proposée comporte une partie ou la totalité des aspects suivants :
 - une description de toute étude non clinique supplémentaire ;

- des suggestions de formulation pédiatrique (le cas échéant), y compris des mesures pour adapter la formulation du médicament afin de rendre son utilisation plus acceptable chez les enfants, comme par exemple l'utilisation d'une formulation liquide plutôt que de gros comprimés.
- Une description des essais cliniques prévus ou des modélisations/simulations envisagées (usage d'ordinateurs pour prévoir le mode d'action du médicament en usage pédiatrique), y compris :
 - les détails du calendrier des études chez les enfants, par rapport au plan de développement chez les adultes ;
 - si les études pédiatriques ne sont pas effectuées en parallèle, un report peut être demandé pour l'achèvement du PIP.

Une fois l'ensemble de ces informations complétées, le PIP devra être approuvé avec ou sans les modifications par le comité pédiatrique de l'EMA. Habituellement, ce dernier est soumis au PDCO après une étude clinique sur des adultes. Les industries pharmaceutiques peuvent obtenir une extension de 6 mois du certificat complémentaire de protection (CCP) uniquement s'ils font un PIP et que les données pédiatriques sont incluses dans les informations produites pour l'Union Européenne (=UE). [12]

Le comité pédiatrique a été mis en place en juillet 2007 et comprend les membres du Committee for Human Medicinal Products (CHMP), des experts dans le domaine de la pédiatrie des états membres ainsi que des spécialistes dans le domaine de la santé publique et des représentants d'associations de parents.

Le PDCO a pour mission d'évaluer l'ensemble des PIP qui encadrent les programmes de développement en qualité, préclinique et clinique des médicaments qui sont à destination des enfants (de la naissance à 17 ans inclus), ainsi que des dérogations et des reports de développement en pédiatrie.

Il doit également vérifier que les programmes d'études soient réalisés tels que prévu par les PIP avant toute demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (= AMM) ou de variation d'AMM (Indication, formulation, voie d'administration) conformément au Règlement Européen Pédiatrique.

Lors de la réunion du 26 Février – 1 Mars 2019, le PDCO a rendu 14 avis favorables révisés de PIP dans les indications suivantes :

- Traitement de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse pour le voclosporin,
- Traitement de la fibrose pulmonaire interstitielle pour le nintedanib,
- Traitement de néoplasmes de cellules B matures pour les cellules autologues enrichies en lymphocytes T transduites avec un vecteur lentiviral codant pour un récepteur d'antigène chimère ciblant l'antigène de maturation des cellules B humaines avec des domaines de signalisation intracellulaires de 4-1BB et CD3-zêta,
- Prévention de la maladie à virus Ebola pour le vaccin vivant monovalent, vivant, recombinant, dépourvu de réplication, du sérotype 26 exprimant la glycoprotéine de longueur complète de la variante de Mayinga du virus Ebola,
- Prévention de la maladie à virus Ebola pour le vaccin multivalent, vivant, recombinant, ne se répliquant pas dans les cellules humaines, vaccin à vecteur Vaccinia Ankara modifié, exprimant la glycoprotéine EBOV Mayinga, le virus soudanien Gulu GP, le virus Marburg Musoke GP et la nucléoprotéine du virus Taï Forest,
- Traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë pour le N-hydroxy-5-méthylfuran-2-sulfonamide,
- Traitement du rhabdomyosarcome pour le vinorelbine liposomal (tartrate),
- Traitement de la candidose vulvo-vaginale pour l'otéséconazole,
- Traitement de la rétinopathie des prématurés pour l'aflibercept,
- Traitement de la colite ulcéreuse pour l'ozanimod,
- Traitement de lupus érythémateux disséminé (SLE) pour l'anticorps monoclonal anti-immunoglobuline humaine G1-kappa anti-IL-21,
- Traitement de la sclérose en plaque pour l'ofatumumab,
- Traitement du sarcome d'Ewing pour l'abémaciclib,
- Détection et visualisation de troubles ou lésions avec suspicion de vascularisation anormale dans diverses régions du corps à des fins de diagnostic pour le gadopiciénol.

Le PDCO émet un avis négatif d'un PIP concernant le traitement de l'hydrosadénite suppurée pour le sécukinumab.

Nous constatons que le PDCO et le PIP sont essentiels et importants à la recherche clinique pédiatrique ainsi que pour la protection des enfants. **[13]**

Par ailleurs, concernant la protection des enfants dans le cadre de la recherche clinique, l'article L1121-7 modifié par la loi du 5 Mars 2012- art.1 (V) dit que :

« Les mineurs ne peuvent être sollicités pour se prêter à des recherches mentionnées aux 1° ou 2° de l'article L. 1121-1 que si des recherches d'une efficacité comparable ne peuvent être effectuées sur des personnes majeures et dans les conditions suivantes :

- soit l'importance du bénéfice escompté pour ces personnes est de nature à justifier le risque prévisible encouru ;*
- soit ces recherches se justifient au regard du bénéfice escompté pour d'autres mineurs. Dans ce cas, les risques prévisibles et les contraintes que comporte la recherche doivent présenter un caractère minimal. »*

D'autre part, l'article L1122-2 modifié par la loi du 5 Mars 2012- art.1 (V) souligne que : *« I. – Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés ou les majeurs hors d'état d'exprimer leur consentement et qui ne font pas l'objet d'une mesure de protection juridique reçoivent, lorsque leur participation à une recherche biomédicale est envisagée, l'information prévue à l'article L. 1122-1 adaptée à leur capacité de compréhension, tant de la part de l'investigateur que des personnes, organes ou autorités chargés de les assister, de les représenter ou d'autoriser la recherche, eux-mêmes informés par l'investigateur. Ils sont consultés dans la mesure où leur état le permet. Leur adhésion personnelle en vue de leur participation à la recherche biomédicale est recherchée. En toute hypothèse, il ne peut être passé outre à leur refus ou à la révocation de leur acceptation. »*

L'ensemble de la réglementation mise en place nous amène à nous intéresser aux spécificités physiologie et psychologique de l'enfant qui est au cœur de la recherche, ce qui va nous permettre de bien différencier un enfant d'un adulte et de voir à partir de quel âge un enfant peut-être apte de prendre une décision.

3 L'ENFANT ET LA RECHERCHE CLINIQUE

3.1 Physiologie de l'enfant

Au niveau physiologique, l'enfant ne peut et ne doit pas être considéré comme un « adulte en miniature ». Ce dernier présente des spécificités que ce soit au niveau pharmacocinétique ou au niveau pharmacodynamique.

La pharmacocinétique consiste en l'étude du devenir d'un médicament dans un organisme vivant après son introduction et comporte 4 phases [14] :

- L'absorption
- La distribution
- Le métabolisme
- L'Élimination

Des spécificités chez l'enfant ont été relevées par rapport à la méthode utilisée pour l'absorption. En effet, on remarque que l'absorption per os est affectée par :

- Une normalisation du PH vers l'âge de 2 ans. Or un pH acide augmente la biodisponibilité des médicaments acidophiles (p. ex., la pénicilline) et diminue la biodisponibilité des médicaments de faible acidité (p. ex., le phénobarbital).
- Une normalisation de la vidange gastrique vers 6-8 mois. Avant cet âge, puisque la vidange gastrique est diminuée de moitié, il faudra alors augmenter le temps nécessaire pour atteindre les concentrations thérapeutiques lorsque des médicaments sont administrés.

- Un ralentissement du péristaltisme intestinal, des sécrétions biliaires inférieures à ceux d'un adulte ainsi qu'une colonisation bactériale de l'intestin variable.

En ce qui concerne l'absorption intramusculaire, nous constatons que chez un enfant elle est irrégulière et douloureuse due au fait que ce dernier possède une masse musculaire et un flux sanguin plus faibles par rapport à un adulte.

Quant à l'absorption per cutanée et la toxicité, ils peuvent être amplifiés en raison d'un rapport surface/poids d'un nouveau-né plus marqué que celui d'un adulte et d'une couche de cornée plus fine et qui a besoin d'hydratation.

Des spécificités relatives à la distribution ont été constatées chez un enfant car il est constitué de plus d'eau que de tissu adipeux ou encore des protéines. Environ 70% d'eau et entre 13 et 22,4% de tissu adipeux (voir illustration 4).

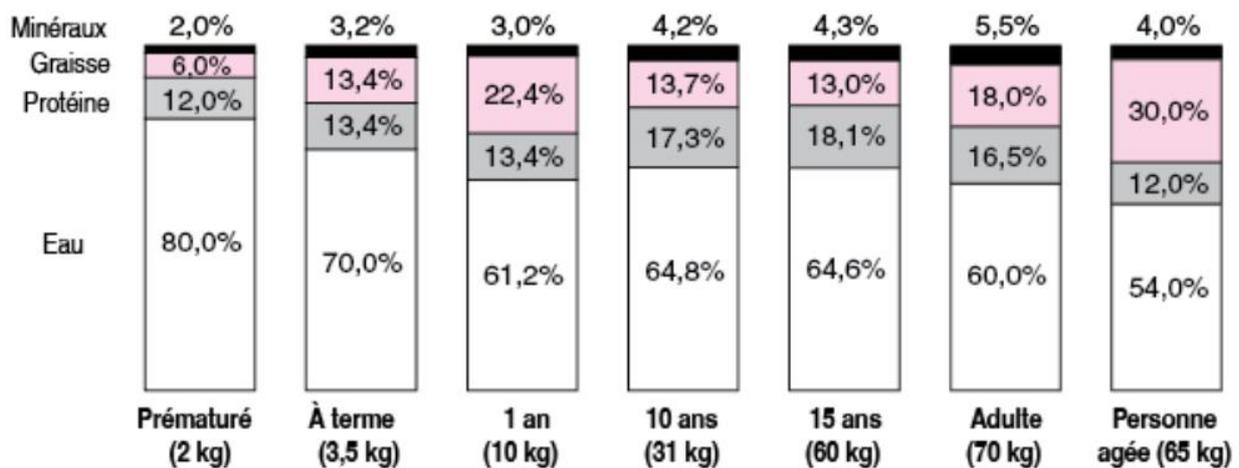


Illustration 3 – Répartition des minéraux, graisse et protéine chez l'enfant en fonction de son âge [15]

Or, la majorité des médicaments se fixent sur les protéines ce qui permet de réduire la distribution de médicament libre dans tout le corps.

Cette diminution de protéines donne lieu à :

- une augmentation de la concentration de la forme libre du médicament,
- une plus grande disponibilité du médicament au niveau des sites récepteurs,
- la présence simultanée d'effets pharmacologiques, avec une augmentation du risque d'avoir des effets secondaires et ce même à des concentrations faibles.

Contrairement à un adulte, l'enfant a un métabolisme hépatique plus faible. En effet, le foie d'un enfant mesure entre 6 et 8 cm en moyenne cela entraîne une élimination plus lente du traitement. **[16] et [17]**

Concernant la pharmacodynamie, elle permet de définir les propriétés d'un médicament. Cela signifie qu'elle précise les effets thérapeutiques et les effets secondaires potentiels lors de la prise du médicament (action du médicament, interaction chimique), le lieu où il va agir ainsi que son mécanisme d'action. Des différences sont relevées entre un enfant et un adulte au niveau de la pharmacodynamie. En effet, l'organe cible d'un enfant étant moins mature, il est difficile de prévoir la réponse de son organe face au traitement contrairement à l'adulte. **[17] et [18]**

A cela s'ajoute le fait que les médicaments peuvent perturber les phénomènes de croissance et de maturation chez un enfant.

Il est donc important de prendre en considération l'ensemble de ces éléments car l'enfant ne peut être considéré comme « un adulte miniature ». Et d'autre part, certains médicaments utilisés chez les adultes peuvent être dangereux même à faible dose pour un enfant. Effectivement, l'opinion sur l'utilisation de certains traitements est parfois controversée, l'exemple des glucocorticoïdes appuie ce propos. Pour certains médecins ce traitement ne présente aucun danger pour un enfant atteint par exemple d'asthme alors que pour d'autres spécialistes il aurait un effet sur la croissance staturale chez l'enfant. **[18]**

Ainsi, la physiologie de l'enfant évolue en fonction de l'âge de l'enfant. Cela nous amène donc à nous intéresser à la psychologie de l'enfant qui sera traitée dans le chapitre suivant afin de mieux comprendre l'acquisition de la conscience intellectuelle chez l'enfant.

3.2 Psychologie de l'enfant

Selon Arthur JANROY, un psychologue né en 1924 à Los Angeles, la « conscience » apparaît avec le système nerveux quelques semaines après la conception et se développe à trois niveaux :

- **Viscéral** (au cours de la période fœtale et des six premiers mois de la vie) pour la mémoire, la conscience du corps, de la survie ;
- **Emotionnel** pour la conscience des sentiments liée aux relations qu'il va avoir avec autrui ;
- **Intellectuel** (à partir de 5 à 7 ans), c'est la conscience intégrante des idées, de la signification, de la connaissance.

Cela nous amène à nous intéresser plus particulièrement au développement intellectuel chez l'enfant.

À partir de 3 ans, nous constatons un éveil de l'intelligence notamment marqué par le fait que l'enfant commence à comprendre le langage parlé. Avant cela, l'enfant ne comprend que les gestes que l'on effectue et montre une certaine sensibilité à l'intonation de notre voix. Néanmoins, on remarque une certaine limite au niveau du langage tel que le bafouillage qui est naturellement présent à cet âge. Cela nous empêche de savoir si l'enfant a bien saisi ce qui lui a été dit. Cette limite a également pour effet de les modifier intellectuellement. Par exemple, au lieu de dire « j'ai donné deux sous à un mendiant » l'enfant dira plutôt « à le mendiant » ou encore au lieu de dire « il ne faut pas faire de mal aux oiseaux » il dira plutôt « à le oiseau ».

A cela s'ajoute le fait qu'un enfant de trois ans aura tendance à utiliser et comprendre des phrases courtes et simples de 6 syllabes maximum. Le sens des chiffres quant à lui est beaucoup moins parlant que celui des phrases à cet âge-là.

De plus, lorsqu'on suggère des idées à un enfant cela va faire tripler la mémoire brute de ce dernier. Il aura donc plus de facilité à se remémorer ce qui lui a été dit.

On observe également un développement du langage ainsi que de la parole lorsqu'on montre des images à un enfant et qu'on lui demande ce qu'il voit. Cette technique permet d'en apprendre davantage sur lui. On va notamment savoir ce qui le frappe le plus, l'idée qui le dirige, comment il perçoit et interprète les choses ainsi que la manière dont il raisonne.

On note trois niveaux intellectuels dans lesquels les enfants peuvent être classés suite à ce « test d'image » :

- 3 ans
- 7 ans
- 12 ans

A l'âge de trois ans, l'enfant est d'une part capable de reconnaître et identifier des objets et d'autre part de communiquer sur les renseignements qui le concernent tels que son nom de famille, son prénom ou encore son âge. Cela s'explique par le fait qu'au niveau de l'école les enfants sont souvent appelés par leur nom.

Ici, nous relevons que bien que l'enfant ait une certaine intelligence à l'âge de trois ans, la répétition des choses est essentielle car cela permet aux enfants de les assimiler et de les retenir.

Entre 6 et 7 ans, on note chez l'enfant un énorme progrès plus particulièrement au niveau du langage. On peut en déduire qu'à cet âge l'enfant est parfaitement capable d'exprimer de manière claire et consciente son refus ou son acceptation de participer à un protocole. D'ailleurs, on appelle cet âge l'« âge de raison ». Il est considéré comme l'un des premiers pas dans le « monde des grands ». Cet âge représente le début de la logique et de la compréhension du monde environnant. C'est également à cette période que naît chez l'enfant la conscience morale.

On considère qu'à **partir de 6 ans**, un enfant est parfaitement capable de comprendre la notion du bien et du mal, de la justice et de l'injustice.

A cet âge-là, le cerveau représente 90% de sa taille adulte et les connexions entre les neurones continuent à se développer pour former des réseaux jusqu'à l'adolescence. Certains changements s'opèrent au cours de ce développement ce qui permet à l'enfant d'être capable de mettre des informations en relation et

d'exécuter des processus mentaux beaucoup plus complexes tels que la lecture ou encore les additions. On peut donc s'interroger sur la possibilité de prendre en considération l'avis de l'enfant. Par ailleurs, nous pouvons relever les craintes qu'il a vis-à-vis de la recherche et essayer d'y répondre.

Vient alors la période de l'adolescent **entre 11 et 18 ans** qui est vue comme une période difficile par les parents. Cette dernière est marquée d'une part, par la puberté et d'autre part, par le fait que l'enfant entre dans une période de transition. En effet, il n'est pas un enfant mais pas encore un adulte. Ce dernier se distancie alors de ses parents dans le but d'être autonome. Il est également parfaitement capable de prendre ses propres décisions. Cela peut provoquer une certaine ambiguïté au niveau de la recherche clinique notamment au niveau de la récolte du consentement. En effet, à cet âge et dans le cas où l'adolescent n'a pas de problème psychologique, ne pourrait-on pas uniquement demander le consentement de l'enfant sans solliciter ses parents ?

L'intelligence de l'enfant est naturellement reliée à un principal organe : le cerveau.

Le cerveau d'un enfant **entre 1 et 3 ans** représente 1/3 de sa taille adulte. L'enfant acquiert plusieurs nouvelles habilités grâce à la multiplication des neurones au niveau du cortex pré-frontal. Ce dernier est essentiel car il est le siège de l'ensemble des processus intellectuels qui permettent à l'enfant de contrôler sa pensée et ses actions afin d'atteindre un but précis. C'est d'ailleurs ce qui permet d'expliquer le fait qu'à cet âge l'enfant comprend qu'il est un individu à part entière. Cela montre que dès l'âge de 3 ans un enfant peut être consulté de manière individuelle dans la prise de décision au niveau de la recherche clinique.

Entre 3 et 5 ans, le cerveau continue d'évoluer et est en fonctionnement permanent d'où la nécessité d'un apport important en glucose. **A l'âge de 5 ans**, l'enfant a parfaitement assimilé le fait que sa perception des choses peut être différente des autres. De plus, il est aussi capable de tenir une conversation en lien avec le contexte. On note donc qu'à partir de 5 ans l'enfant acquiert un langage souple et expressif, il dispose donc là de toutes les capacités pour pouvoir exprimer son avis de manière claire et précise.

En réalité, les modalités d'information chez les enfants participant à une étude clinique varient en fonction de l'âge de l'enfant. Au regard de ces catégories d'âge, des moyens plus ou moins différents seront utilisés pour permettre à l'enfant de comprendre le but ainsi que le déroulement de la recherche clinique (Voir Annexes 1 et 2).

De **0 à 3 ans**, l'enfant dispose des capacités de compréhension assez limitées et il ne maîtrise pas ou mal le langage. Dans ces conditions, il est difficile de faire passer l'information à l'enfant et de s'assurer de sa compréhension. D'ailleurs, le CPP n'exige pas d'informer un enfant appartenant à cette catégorie d'âge. En effet, à cet âge-là l'enfant est considéré comme étant inapte à comprendre les enjeux d'un protocole, il n'est donc pas concerné par les questions d'information et de consentement. Néanmoins, les parents ainsi que le médecin investigateur peuvent essayer de lui faire comprendre certains examens, certaines contraintes, (comme avaler les comprimés, etc.) en mimant les gestes qu'il aura à faire ou encore en lui racontant des « petites histoires ».

La catégorie d'âge **de 3 et 11 ans** est une catégorie où l'enfant possède une capacité de compréhension très variable. On considère qu'à partir de 3 à 4 ans un enfant est capable de comprendre des informations qui le concernent mais il reste tout de même assez centré sur lui-même.

Informé l'enfant est essentiel car si ce dernier comprend ce qu'on lui demande, il va de ce fait mieux adhérer aux soins prévus dans le protocole et deviendra alors un « membre actif de l'étude ».

De manière générale, la majorité des enfants considère leur participation à un protocole comme une expérience positive et, en fonction de leur âge, comme un acte altruiste avec souvent la perspective d'une expérience amusante. Néanmoins, les enfants restent généralement réfractaires à l'utilisation des aiguilles, des prises de sang et des médicaments qui ont un mauvais goût. **[19], [20], [21] et [22]**

4 IMPLICATION DES PARENTS DANS LA RECHERCHE CLINIQUE PEDIATRIQUE : AVANTAGE ou BIAIS ?

4.1 Cadre réglementaire

Les parents sont impliqués légalement dans la recherche clinique car pour que l'enfant puisse participer à une étude clinique il faut tout d'abord recueillir le consentement des deux parents sauf dans les cas particuliers suivants :

- « La recherche ne comporte que des risques et des contraintes négligeables et n'a aucune influence sur la prise en charge médicale du mineur » ;
- « La recherche est réalisée à l'occasion d'actes de soins » ;
- « L'autre titulaire de l'exercice de l'autorité parentale ne peut donner son autorisation dans des délais compatibles avec les exigences méthodologiques propres à la réalisation de la recherche au regard de ses finalités » ;
- Le justificatif indique que le parent est le seul à détenir l'autorité parentale.

Néanmoins, en complément de la signature du consentement des deux parents, la signature du mineur sera également demandée mais cela uniquement s'il est en capacité de la donner. [20]

Selon moi, cette implication légale des parents au niveau de la recherche clinique est un avantage car elle permet d'assurer une certaine sécurité, protection de l'enfant au niveau éthique. L'enfant fait partie d'une population vulnérable au vu des différents scandales survenus dans le passé au niveau de la recherche clinique. Nous pouvons citer notamment l'affaire Tuskegee relative à une étude clinique qui a débuté en 1932 sous la direction du service de santé publique des Etats-Unis et qui impliquait une population également vulnérable. L'objectif de cet essai clinique était de déterminer s'il était favorable pour les patients atteints de la syphilis de ne pas être soumis aux traitements disponibles à cette époque car ces derniers étaient peu efficaces et contenaient de l'arsenic, du mercure et du bismuth, des substances dangereuses pour l'homme.

Pour les besoins de cette étude, 399 hommes noirs souffrant de la syphilis ont été inclus ainsi que 201 patients sains à titre de groupe témoin.

Néanmoins, cette étude pose un réel problème particulièrement au niveau éthique car tout d'abord les personnes incluses dans l'étude étaient de pauvres fermiers sans éducation et n'ayant jamais donné leur consentement libre et éclairé. D'autre part, le personnel médical cachait aux patients leurs véritables états de santé et leur indiquait uniquement qu'ils étaient traités en raison de leur « mauvais sang ».

Nous relevons dans ce cas deux manquements des chercheurs :

- L'absence des consentements
- Une non connaissance de la maladie par le patient

A cela s'ajoute le fait qu'en contre partie de leur participation, les patients (des hommes) recevaient des « traitements gratuits » ainsi qu'une prise en charge du transport et des repas. L'utilisation du terme « traitements gratuits » pose ici un réel problème car les patients n'avaient en aucun cas accès aux traitements. Le seul acte qui était effectué sur ces patients était une ponction lombaire, un acte considéré comme douloureux, et cela dans l'unique but de suivre l'évolution de la maladie.

Au départ, l'étude devait durer uniquement 6 mois cependant elle a été prolongée et a duré finalement 40 ans.

Qui plus est, en 1940, des traitements à base de pénicilline efficaces contre la syphilis étaient disponibles mais malheureusement les chercheurs ont encore une fois réussi à empêché les patients d'accéder aux traitements. [23]

Nous pouvons aussi ajouter la cas de 26 nouveau-nés auxquels on a inséré un cathéter au niveau de la vessie et pris différentes radiographies. Cette expérimentation avait pour objectif d'analyser le remplissage de la vidange vésicale.

Ces exemples, bien que le premier ne soit pas dans le domaine de la pédiatrie, démontrent bien que le non-respect de l'éthique peut amener à des dérives extrêmement dangereuses pour l'Homme.

Ainsi, au niveau de la recherche pédiatrique, demander le consentement des deux parents est important car cela permet de les rassurer, d'appuyer le fait que leur enfant est considéré comme un être humain et non comme un cobaye utilisé uniquement à des fins scientifiques et que dans tous les cas leur décision sera respectée par l'investigateur. Cela permet également de tranquilliser l'enfant car,

ayant une totale confiance en ses parents, ce dernier sera moins stressé et moins anxieux de participer à une étude s'il voit que ses deux parents ont donné leur accord.

Enfin, le fait d'impliquer les parents au niveau du consentement leur permet de comprendre l'avantage de la recherche clinique et engendre une certaine assiduité au niveau des visites, du suivie du protocole de manière générale de leur part.

4.2 Apport des parents dans la recherche clinique

L'apport des parents dans la recherche clinique n'est pas des moindres. Leur implication dans la recherche est selon moi un avantage car cela offre la possibilité de créer des associations permettant de s'intéresser à des pathologies peu connues. L'exemple développé dans la suite du présent chapitre et qui concerne l'association « les beaux yeux d'Emma » en est une preuve indéniable. Cette association, créée par des parents, a pour objectif de sensibiliser le public à la maladie de l'amaurose congénitale de Leber, rétinite pigmentaire avec le gène RDH12. C'est une maladie de la rétine qui apparait dès la naissance et qui engendre une dégradation globale et évolutive de la rétine. Elle touche les deux photorécepteurs de la rétine : les cônes et les bâtonnets.

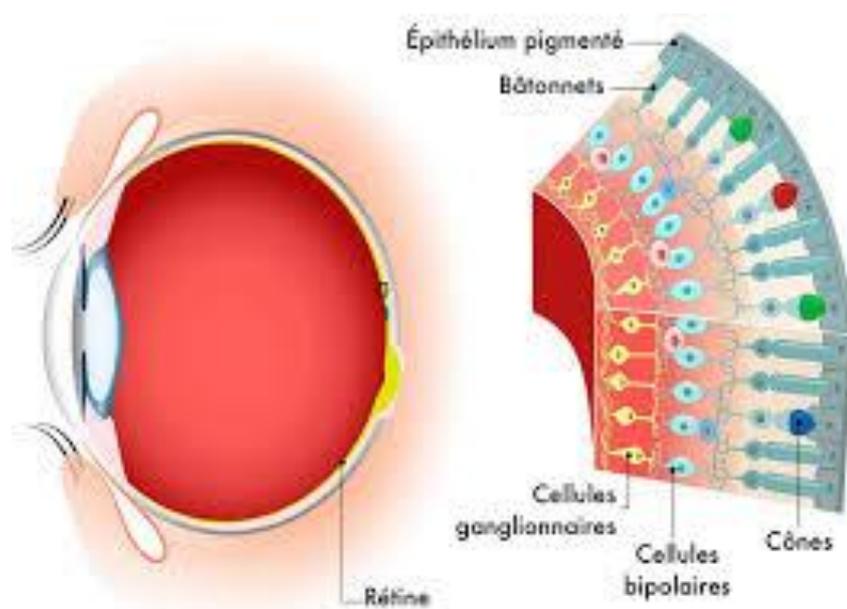


Illustration 4 – Composition de l'œil [24]

Grâce à la création de cette association, les parents ont pu récolter des fonds afin de faire avancer la recherche concernant les maladies ophtalmologiques. Effectivement, en octobre 2018, l'association a remis un chèque de 6000 euros à l'institut de la vision entièrement dédié à la recherche clinique.

A travers de cet exemple, nous constatons que l'implication des parents a permis à l'institut de la vision d'acquérir des fonds financiers nécessaire à la réalisation de projet de recherche, ce qui n'est pas négligeable. En effet, même s'il est possible d'acquérir des fonds financiers grâce à d'autres infrastructures, ces dernières imposent néanmoins des démarches très compétitives et compliquées.

Grace à cela, des progrès au niveau de l'ophtalmologie ont été notés. En effet, selon le journal le point de vue science, la recherche clinique a permis de découvrir que la thérapie génique pouvait permettre aux personnes aveugles ou malvoyantes de recouvrir la vue. [25]

4.3 L'implication des parents : un biais ?

Bien que l'implication semble être actuellement un avantage, elle peut éventuellement dans certains cas se transformer en un frein. Effectivement, les parents représentent l'autorité vis-à-vis de l'enfant, ils peuvent de ce fait en abuser et forcer leur enfant à mentir, par exemple lors d'une séance de questions. Dans ce cas, le résultat de l'étude clinique est faussé. D'autre part, ils peuvent forcer leur enfant à participer à une étude clinique. L'enfant se voit donc imposer l'étude clinique et peut mal vivre cette expérience.

Pour illustrer ces propos, nous pouvons évoquer l'affaire de Gypsy Rose Blanchard, une jeune fille habitant aux Etats-Unis. Sa mère a en effet dupé l'ensemble des médecins en forçant sa fille à simuler une maladie et à se déplacer en fauteuil roulant. Cette dernière a fait notamment croire au monde entier que sa fille de 8 ans était atteinte de leucémie, d'une dystrophie musculaire et qu'elle devenait aveugle et sourde. Elle a également forcé sa fille à se faire enlever ses dents afin qu'elle apparaisse « visuellement » réellement malade. De plus, la mère de Gypsy Rose Blanchard a fait endurer à sa fille différentes chirurgie qui n'étaient pas nécessaires. L'escroquerie de cette mère solitaire a par ailleurs débuté dès la naissance de Gypsy en faisant croire à tout le monde que sa fille souffrait de l'apnée du sommeil. On

apprendra bien plus tard que cette dernière n'était atteinte d'aucune maladie et qu'elle allait parfaitement bien. [26]

Cette terrible affaire nous aura donc enseigné plusieurs faits. Dans un premier temps, nous relevons le réel pouvoir de pression et de dissuasion que peuvent avoir les parents sur leur enfant. Deuxièmement, l'implication de ces derniers peut avoir un effet réellement négatif et devient un biais. En effet, dans le cadre de cette affaire, on peut imaginer que si un médecin investigateur avait proposé une étude clinique à cet enfant, elle aurait été complètement faussée du fait que l'enfant n'était pas atteint de la maladie.

De plus, le fait que les parents soient impliqués au niveau émotionnel, cela peut altérer son jugement ce qui va entraîner une prise de décision non réfléchie notamment en ce qui concerne la signature du consentement.

D'autre part, ils peuvent être trop possessifs et donc empêcher le médecin investigateur de réaliser son travail correctement, ralentissant ainsi l'étude et demandant d'autant plus d'énergie pour faire avancer les choses.

Dans certains cas, les parents peuvent en cours de route décider de divorcer entraînant éventuellement des désaccords dans leurs décisions respectives. L'un peut par exemple décider de retirer son consentement à participer à l'étude clinique alors que l'autre désire le maintenir. Comment gérer ce désaccord tout en essayant de poursuivre et faire évoluer l'étude clinique ? Le médecin investigateur doit-il devenir un arbitre entre les deux parents afin de garantir la poursuite de l'étude ?

Nous constatons que 50% des parents laissent leur enfant participer à la décision mais veulent être les principaux élus à prendre la décision finale et cela quel que soit l'âge de l'enfant.

En outre, il peut également y avoir un conflit d'intérêt si par exemple l'enfant veut participer à l'étude alors que ses parents ne veulent pas. Bien que l'avis de l'enfant sera pris en considération par l'investigateur, in fine c'est bien la décision des parents qui prévaut.

L'implication des parents peut être considérée comme un biais dans le cas où ils auront tendance à vouloir prendre le contrôle de tout dans le cadre du déroulement

de l'étude clinique. En effet, les parents peuvent être excessivement protecteurs et/ou avoir un jugement négatif sur l'étude. Ces derniers peuvent avoir l'impression qu'on utilise leurs enfants comme « cobaye », on parle dans ce cas de biais de sélection. Effectivement, on constate que certains parents n'ont pas ou peu de connaissances en ce qui concerne les procédures, les démarches et tests du protocole.

L'implication des parents peut également être un biais au niveau de la récolte des données concernant leur enfant. S'ils ne s'impliquent pas dans le suivi de l'étude et de leur enfant, cela peut engendrer énormément de données manquantes au niveau du CRF, entraînant de ce fait des résultats faussés au niveau statistique. Dans certaines situations, les données sont même non exploitables, on parle dans ce cas de biais de mesure.

Qui plus est, l'implication des parents dans la recherche clinique pédiatrique peut éventuellement pousser certains chercheurs, ainsi que certains éditeurs ou encore certaines revues, à vouloir ne publier que des résultats positifs au vu du public ciblé. C'est ce qu'on appelle le biais de publications. Ce biais est extrêmement nuisible car il empêche la publication des résultats négatifs des recherches entraînant par conséquent la diffusion de données fausses.

De même, l'implication des parents dans la recherche peut être un biais au niveau de l'objectivité du médecin investigateur. En effet, face aux parents, un médecin peut être plus ou moins sensible et aura tendance à utiliser ses sentiments, faussant ainsi son avis.

Ainsi, nous constatons que bien qu'au premier abord l'implication des parents dans la recherche clinique soit considérée comme un atout, elle peut dans certaines circonstances devenir un frein et un obstacle au bon déroulement de l'étude. L'implication des parents devient alors un vrai biais, donnant même naissance à des données faussées et non exploitables. L'affaire Gypsy est un exemple qui peut en attester mais qu'en est-il statistiquement ? Finalement, doit-on considérer cette implication comme un biais ? Pour répondre à cette question, une étude de cas a été réalisée et sera détaillée dans le chapitre suivant. Le résultat présenté nous permettra d'orienter la réponse à notre principale problématique étudiée dans le cadre du présent mémoire.

5 ETUDES DE CAS

5.1 Objectifs

L'objet de la présente étude est dans un premier temps de déterminer, pour des essais clinique sur la population pédiatrique, s'il y a un lien entre le nombre d'inclusion et le nombre de refus puis de déterminer si cette équation inclus-refus est dépendante de la pathologie.

5.2 Matériels et méthode

Un travail en amont a été réalisé sur 30 publications scientifiques en pédiatrie (voir annexe 3). Ces dernières sont réparties en 6 disciplines différentes :

- 5 publications en [neurologie](#),
- 5 publications en [oncologie](#),
- 5 publications en [endocrinologie](#),
- 5 publications concernant les [maladies de l'appareil respiratoire](#),
- 5 publications en [psychiatrie](#),
- 5 publications relatif aux [Maladies Inflammatoires Chroniques de l'intestin](#).

En premier lieu, un travail d'extraction de données concernant le nombre de screening, le nombre d'inclusions, le nombre de refus et le nombre de non inclus a été effectué. L'ensemble des données récoltées ont été renseignées dans un tableau Excel pour une exploitation statistique ultérieure. Des statiques descriptives, un test d'ANOVA à un facteur et un test de comparaison de moyennes de X^2 ont été utilisés avec un seuil de significativité $\alpha = 0,05$.

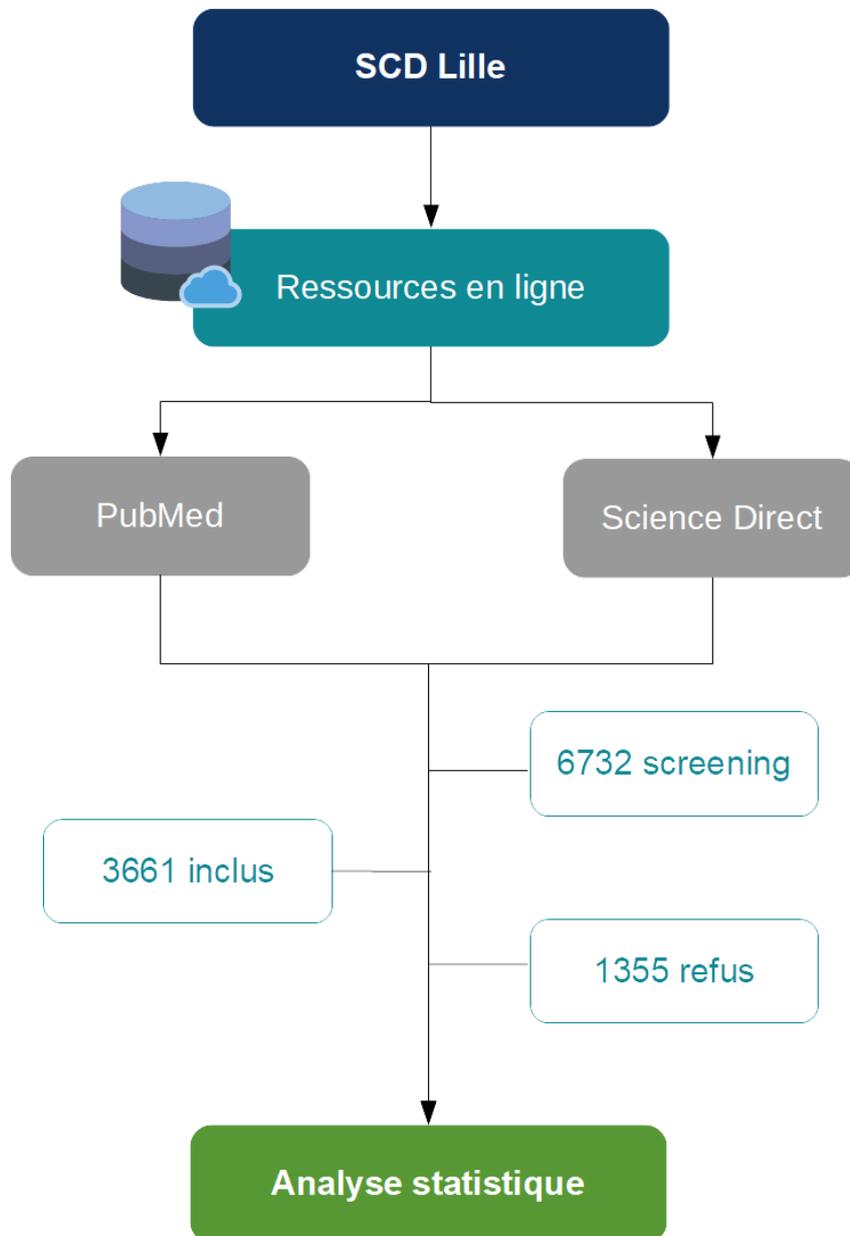


Illustration 5 - Schéma explicatif de la méthodologie

5.3 Résultats

5.3.1 La population

Un nombre total de 6732 patients a été screené toutes études confondues dont :

- 3661 patients inclus,
- 1716 patients non inclus pour non-respect des critères d'inclusion/d'exclusion,
- 1355 patients ayant refusé de signer le consentement (Tableau n°1 et illustration n°7).

| Nbre Publications | Pathologies | Nbre Screening | Nbre CSTT | Nbre refus | Non inclus |
|-------------------|-------------|----------------|-----------|------------|------------|
| 30 | 6 | 6732,00 | 3661,00 | 1355,00 | 1716,00 |
| | | 100,00 % | 55,49 % | 18,74 % | 25,77 % |

Tableau 1 - Répartition des patients en fonction du nombre de patients screenés, nombre de patients inclus, nombre de patients non inclus et nombre de patients ayant refusé de signer le consentement

Ces données représentent 55.49% de patients inclus, 25.75 % de patients non inclus pour non-respect des critères d'inclusion/d'exclusion et enfin 18.75% de patients ayant refusé de signer le consentement (voir illustration n°8).

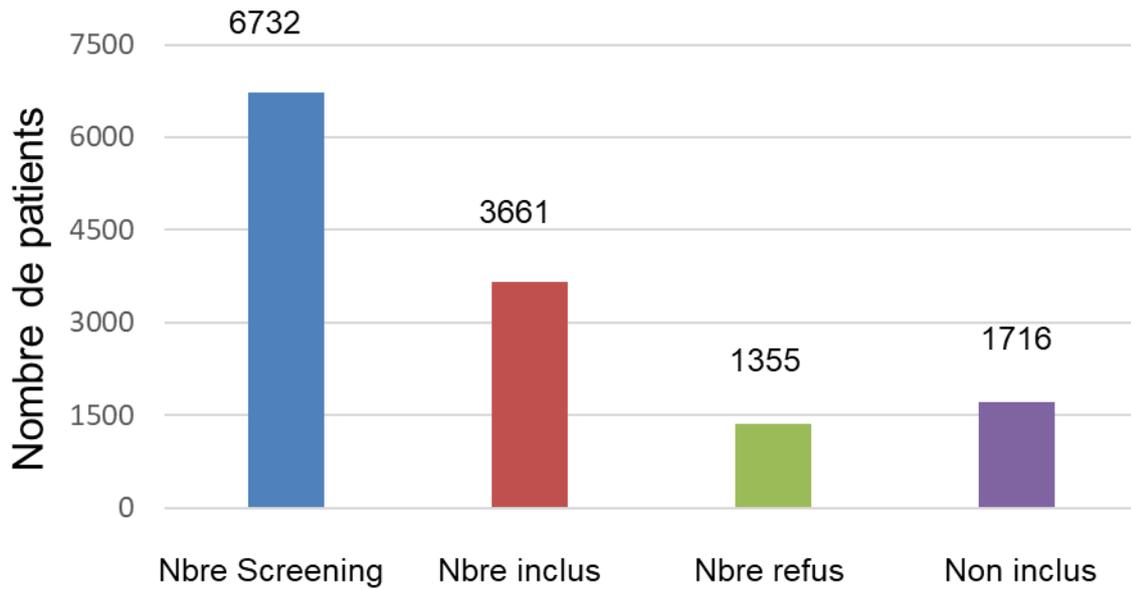


Illustration 6 - Histogramme de répartition des patients en fonction du nombre de patients screenés, nombre de patients inclus, nombre de patients non inclus et nombre de patients ayant refusé de signer le consentement

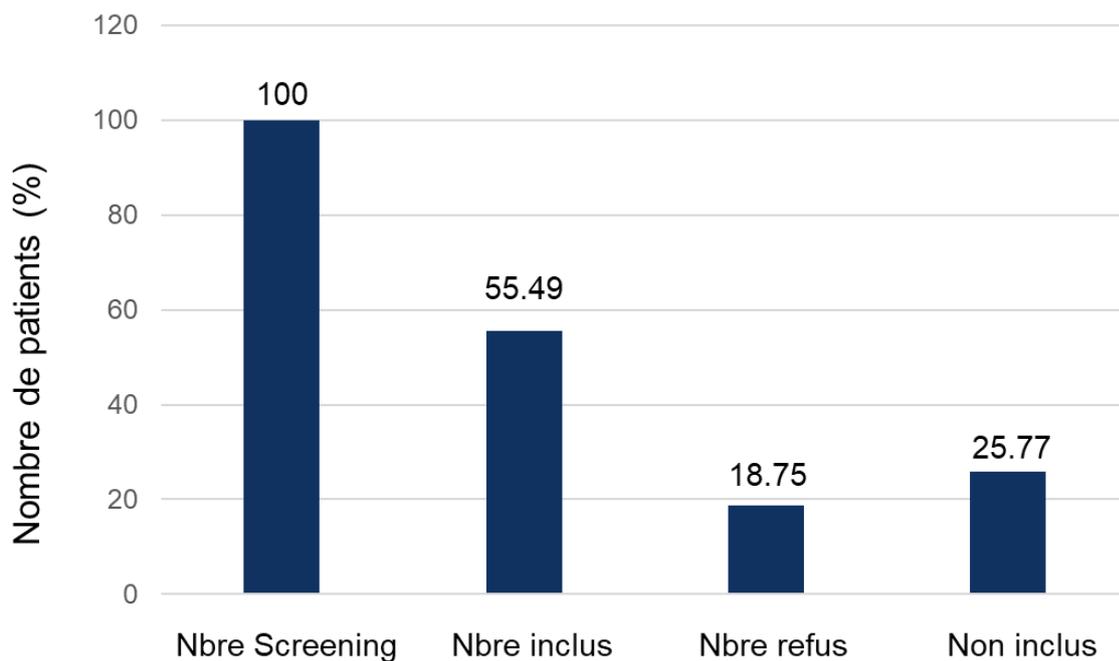


Illustration 7 - Histogramme de répartition en pourcentage des patients en fonction du nombre de patients screenés, nombre de patients inclus, nombre de patients non inclus et nombre de patients ayant refusé de signer le consentement

5.3.2 Répartition en fonction des pathologies

Nous nous sommes intéressés à la variabilité des inclusions en fonction de la pathologie. Il faut noter que le nombre d'inclusion varie entre 34.11% pour les patients atteints de Maladies Inflammatoires de l'Intestin et 85,69% pour l'oncologie. Par ailleurs, le nombre de refus varie entre 9.96% en psychiatrie et 31.49% pour l'endocrinologie (voir Tableau 2 et illustration 9). Cependant, une ANOVA à un facteur n'a montré aucune différence significative d'une part, entre le nombre d'inclusion et la pathologie et d'autre part entre le nombre de refus et la pathologie.

| Thématique | Nbr Screening | Nbr inclus | Nbr refus | Non inclus |
|--------------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| Neurologie | 1417 | 707 | 247,00 | 463 |
| Ap-Resp | 1456 | 913 | 322,00 | 221 |
| Oncologie | 985 | 844 | 112,00 | 29 |
| Endocrino | 1340 | 522 | 422,00 | 396 |
| Psych | 552 | 340 | 55,00 | 157 |
| MICI | 982 | 335 | 197,00 | 450 |
| TOTAL | 6732 | 3661 | 1355 | 1716 |

Tableau 2 - Répartition du nombre de patients screenés, nombre de patients inclus, nombre de refus et nombre de non-inclus en fonction des pathologies

| Thématique | Nbre Screening | Nbre CSTT | Nbre refus | Non inclus |
|--------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| Neurologie | 100,00 | 49,89 | 17,43 | 32,67 |
| Ap-Resp | 100,00 | 62,71 | 22,12 | 15,18 |
| Oncologie | 100,00 | 85,69 | 11,37 | 2,94 |
| Endocrino | 100,00 | 38,96 | 31,49 | 29,55 |
| Psych | 100,00 | 61,59 | 9,96 | 28,44 |
| MICI | 100,00 | 34,11 | 20,06 | 45,82 |
| TOTAL | 100,00 | 55,49 | 18,74 | 25,77 |

Tableau 3 - Répartition en pourcentage du nombre de patients screenés, nombre de patients inclus, nombre de refus et nombre de non-inclus en fonction des pathologies

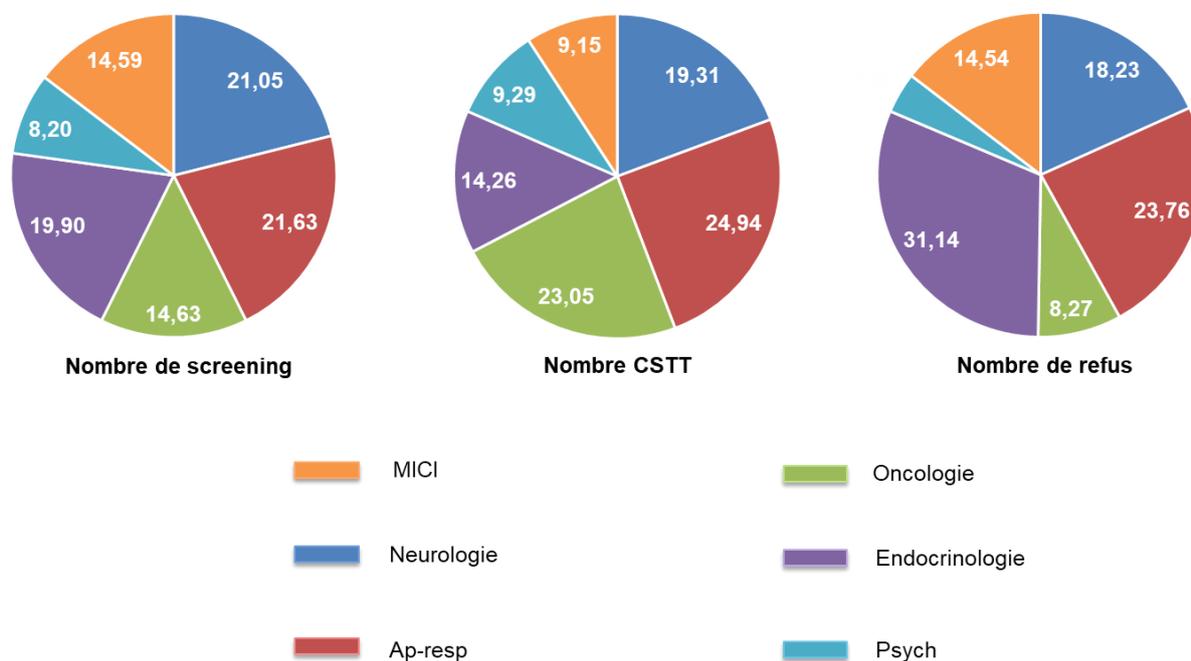


Illustration 8 - Camembert de répartition en pourcentage du nombre de patients screenés, nombre de patients inclus, nombre de refus et nombre de non-inclus en fonction des pathologies

5.3.3 Test de Khi-deux

Pour finir, nous nous sommes intéressés au lien qu'il pouvait y avoir entre le nombre de patients screenés, le nombre de patients inclus et le nombre de patients ayant refusé de signer le consentement. Il faut noter d'une part, que plus le nombre de screening est élevé, plus le nombre de patients inclus augmente et d'autre part, que le nombre de patients inclus n'a aucune incidence sur le nombre de refus (voir illustration n°10).

Le test de Khi-deux confirme que :

- Le nombre de patients screenés et le nombre de patients inclus sont dépendants ($p > 0.005$),
- Le nombre de patients screenés et le nombre de patients ayant refusé de signer le consentement sont significativement indépendants ($p < 0.001$).

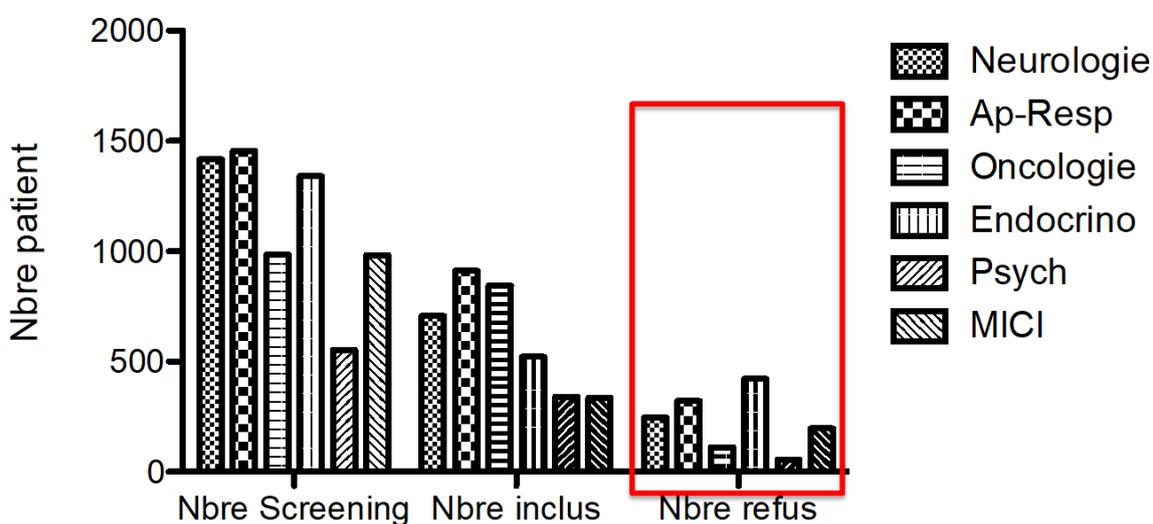


Illustration 9 – Nombre de patients screenés, inclus et ayant refusé de participer à une étude en fonction des différentes pathologies

5.4 Discussion

Le test d'ANOVA à un facteur montre une différence non significative entre le nombre de refus et la pathologie à cause d'un écart-type trop important dans les différentes pathologies (voir illustrations ci-dessous). Il faudrait donc pousser cette étude et l'effectuer sur un plus grand nombre de publications.

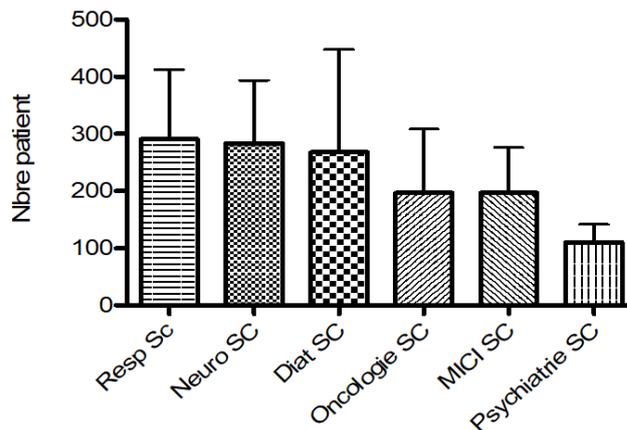


Illustration 11 - Ecart type par rapport à la moyenne pour les patients screenés

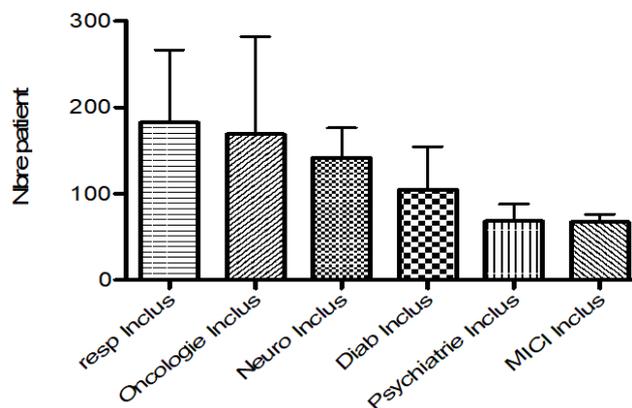


Illustration 102 - Ecart type par rapport à la moyenne pour les patients inclus

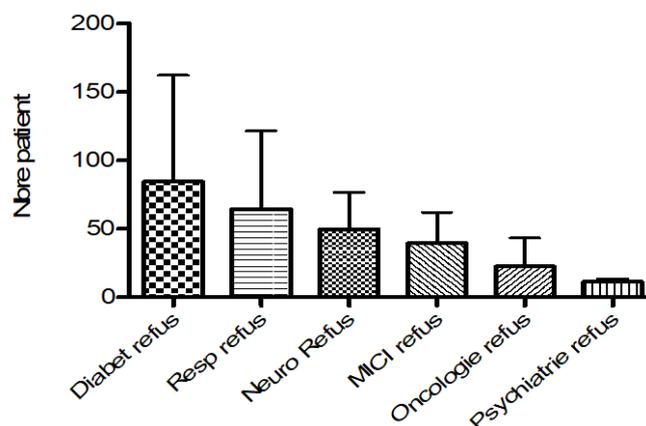


Illustration 11 - Ecart type par rapport à la moyenne pour les patients ayant refusé de participer à l'étude

Le test de Khi-deux montre bien qu'il y a une dépendance entre le nombre de screening et le nombre d'inclus. Ce qui signifie qu'il y a bien un lien entre la pathologie et le nombre de patients qui acceptent de participer à des études cliniques.

Prenons l'exemple de l'oncologie pédiatrique qui est un domaine en pleine expansion au niveau de la recherche clinique permettant ainsi d'augmenter le taux de guérison, tout en diminuant les effets secondaires ainsi que les complications généralement liées aux traitements qui sont pour la plupart agressifs.

Cependant, il n'y a actuellement aucun traitement pouvant être considéré comme un traitement standard de référence n'ayant aucun effet secondaire et guérissant la maladie.

S'ajoute à cela le fait que l'oncologie pédiatrique ne concerne qu'un faible nombre de malades, soit 1% tous cancers confondus avec 3000 nouveaux cas en France par an.

On observe dans cette pathologie un faible nombre de refus de participation (8,25%) de la part des parents à des études cliniques. Cela est dû au fait que pour l'ensemble des parents, dont l'enfant souffre d'un cancer, l'annonce du diagnostic s'accompagne dans un bref délai d'informations sur la maladie, de descriptifs sur les traitements et leurs conséquences et de l'évocation de la recherche clinique qui donne lieu à la signature des parents du consentement éclairé. Lorsqu'un échange sur le cancer a lieu avec les parents, ces derniers emploient souvent des termes extrêmement forts comme « cataclysme », ou « raz-de-marée ». Ce qui montre clairement le désarroi dans lequel ils se situent au moment de l'annonce du diagnostic.

D'autre part, dans le domaine de l'oncologie pédiatrique, la signature du consentement est demandée avant que l'enfant ne débute son traitement. Ainsi, le consentement est pratiquement considéré comme une condition au droit de commencer le traitement. [27]

L'ensemble de ces différents éléments permet donc d'expliquer le nombre important de patients inclus dans le cadre de la recherche pédiatrique en oncologie. On voit bien dans ce cas que le fait que les parents soient impliqués dans la recherche ne représente pas un biais car n'influe pas sur le nombre d'inclusion.

6 AXES D'AMELIORATION

Bien que l'implication des parents représente un réel avantage au niveau de la recherche clinique, certains points restent à améliorer. En effet, il faudrait par exemple proposer des formations aux parents afin de leur expliquer quels sont les objectifs d'une recherche clinique et pourquoi il est important de faire participer leur enfant. D'une part, cela permettrait aux parents d'être rassurés vis-à-vis de la réglementation actuellement en vigueur, et d'autre part qu'ils soient plus favorables à donner leur consentement.

En effet, beaucoup de parents considèrent la recherche clinique comme dangereuse pour leur enfant dû au manque d'information et de non maîtrise du sujet.

La relation pédiatre-parents est dans ce cas également essentielle car c'est la première personne à qui les parents vont s'adresser. Ainsi, si les parents ont une entière confiance vis-à-vis du pédiatre, ils accepteront plus facilement de donner leur accord pour que leur enfant participe à une étude clinique.

Il faudrait également créer des supports pour informer les parents sur les recherches cliniques réalisées au sein d'une unité de recherche. Bien que la recherche soit en voie de développement, elle reste néanmoins méconnue de certaines personnes. Il est donc tout à fait légitime d'informer ces derniers de son existence au sein de la structure.

Il serait également judicieux de faciliter la communication entre tous les acteurs de la recherche clinique (médecins, labo pharmaceutique, etc.). En effet, le fait que le promoteur et le laboratoire pharmaceutique soient transparents sur leurs actes permet d'instaurer une certaine confiance de la part des parents.

Afin d'améliorer cette communication, les pédiatres et les laboratoires pharmaceutiques doivent se rendre disponibles et prendre le temps de répondre aux interrogations des parents. Dans cette perspective, il serait par exemple intéressant de créer une association au sein de laquelle interviendraient des professionnels de la santé, tels que des pédiatres, des responsables de laboratoires pharmaceutique, ...et des parents. Cela permettrait aux différentes parties d'exposer leur point de vue ainsi que d'exprimer leurs questions ou a priori concernant la recherche clinique en

pédiatrie. De plus, dans ce contexte les parents se considéreront comme des acteurs de la recherche clinique et non plus comme de simples spectateurs, ce qui à mon avis renforcerait leur envie d'apporter leur aide au développement de la recherche clinique.

7 CONCLUSION

La rédaction de ce mémoire avait pour but de répondre à la problématique suivante : « L'Implication des parents dans la recherche clinique pédiatrique, avantage ou biais ? ». Dans un premier temps, j'ai constaté au travers de mes différentes recherches effectuées que la recherche clinique était moins développée au niveau de la pédiatrie. En effet, la mise en place d'étude clinique est difficile au vu de la population (l'enfant) qui est considérée comme vulnérable. D'autre part, l'enfant n'étant pas un adulte, a des aspects physiologiques et psychologiques à prendre en compte ce qui peut être perçu par certains comme un frein.

Néanmoins, une réglementation a été mise en place ayant pour objectif d'aider au développement de la recherche clinique notamment pour les médicaments. On a principalement la création du Plan d'Investigation pédiatrique ainsi que du Comité Européen pédiatrique. Le plan d'investigation pédiatrique est mis en place afin de soutenir l'autorisation pédiatrique d'un médicament. Une fois accepté il est mis à jour au moyen d'une procédure de modification. Ce dernier contient des éléments clés sur la nécessité de la population pédiatrique. Le comité européen pédiatrique a quant à lui été créé pour valider l'ensemble des Plans Investigation Pédiatrique.

Il a également été démontré que le fait que les parents soient impliqués dans la recherche clinique pédiatrique était plus un avantage qu'un biais au vu de la définition propre d'un biais. En effet, l'implication des parents permet la création d'association qui récoltent des fonds financiers dans le but de développer la recherche clinique et plus spécifiquement dans les domaines où elle n'est pas assez étendue.

De plus, grâce à l'utilisation de différents tests statistiques, il a été démontré une relation entre le nombre de screening et le nombre de patients inclus dans les études pédiatriques. Nous avons pu en conclure qu'en aucun cas les parents interféraient

sur le nombre de patients inclus dans les études pédiatriques mais que cela était uniquement lié à la pathologie. Par exemple, on constate que le nombre de patients inclus dans les études cliniques pédiatriques en oncologie est important car de manière générale on demande la signature des deux parents après leur avoir annoncé le diagnostic, les traitements actuellement disponibles ainsi que leurs effets secondaires. Lors de cette annonce les parents sont dans un tel désarroi qu'ils ont plus de facilité à accepter que leur enfant participe à l'étude car ils considèrent cette dernière comme une chance qui leur est donnée pour sauver leur enfant.

Dans le cadre de certaines maladies, nous avons relevé l'utilisation de médicaments « adultes » pour les enfants mais à faible dose. Cela relève du manque de recherche clinique dans le domaine pédiatrique. Bien que l'implication des parents se présente comme un levier pour faire basculer cette situation, nous pouvons nous interroger sur les difficultés rencontrées par les différents laboratoires dans le cadre de développement d'étude clinique en pédiatrie. Serait-ce dû à un manque financier les empêchant de voir les bénéfices éventuels que peut offrir la recherche ? L'élément temporel (durée des études, obtention des autorisations, etc) peut également être un facteur négatif favorisant la situation actuelle de la recherche en pédiatrie.

8 BIBLIOGRAPHIE

[1] Académie Européenne des Patients. *Statistiques et essais cliniques : Biais*. 08/07/2015. [En ligne], « <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/statistiques-et-essais-cliniques-biais/> » (Consulté le 09/08/2019).

[2] Than Huong Hoang Thi. *Développement et évaluation de médicaments à usage pédiatrique: masquage de goût du principe actif et fabrication de minigranules à désintégration rapide*. 25/09/2012. [En Ligne], <https://tel.archives-ouvertes.fr/file/index/docid/786310/filename/2012LIL2S012.pdf>. (Consulté le 05/08/2019)

[3] Biotechnology Innovation Organization. *History of Pediatric Studies, Rule, Legislation and Litigation*. 2019. [En ligne], « <https://www.bio.org/advocacy/letters/history-pediatric-studies-rule-legislation-and-litigation> ». (Consulté le 08/08/2019)

[4] Ren Zhaoxia , Zajicek Anne. *Review of the Best Pharmaceuticals for Children Act and the Pediatric Research Equity Act: What can the obstetric community learn from the pediatric experience?* . 11/2015. [En Ligne], « <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S014600051500097X> ». (Consulté le 08/08/2019)

[5] National Institute of Child Health and Human Development. *Best Pharmaceuticals for children act (BPCA) priority of needs in paediatric therapeutics*. 2018. [En Ligne], « <https://www.nichd.nih.gov/sites/default/files/inline-files/2018PriorityList-Feb19.pdf> » (Consulté le 08/08/2019)

[6] Chapuy Hélène. *Les particularités éthiques en recherche clinique pédiatrique*. 11/2009. [En Ligne], « http://www.cerped.fr/wp-content/uploads/2018/06/ART-mtp-284027-les_particularites_ethiques_de_la_recherche_en_pediatrie.pdf ». (Consulté le 05/08/2019).

[7] Auloit-Griot Marine. *La mise sur le marché des médicaments à usage pédiatrique dans l'Union européenne et en France : entre incitations et obligations pour l'industrie pharmaceutique*. 08/2008. [En ligne], « <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1246739108000936> ». (Consulté le 08/08/2019).

[8] Assemblée Nationale. *Mission d'information de la Conférence des présidents sur la révision de la loi relative à la bioéthique*. 06/11/2018. [En ligne], « <http://www.assemblee-nationale.fr/15/cr-bioethique/18-19/c1819057.asp> ». (Consulté le 08/08/2019).

[9] Conseil de l'Union Européenne. *Résolution du Conseil du 14 décembre 2000 relative aux médicaments pédiatriques*. 14/12/2000. [En ligne], « <https://publications.europa.eu/fr/publication-detail/-/publication/e2131049-7cc8-4648-8ccd-dad7f7bf42a7/> » (Consulté le 08/08/2019)

[10] Onco Paca-Corse. Réseau régional de cancérologie. *Tableau Loi jardé*. 2016. [En ligne], « www.oncopaca.org/fr/file/tableau-loi-jarde ». (Consulté le 08/08/2019).

[11] J.Marimbert « Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain ». 30/11/2006. [En ligne], « <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000819256> ». (Consulté le 08/08/2019).

[12] Académie Européenne des Patients. *Médicament pédiatrique : plan d'investigation pédiatrique*. 13/01/2016. [En ligne], « <https://www.eupati.eu/fr/developpement-et-essais-cliniques/medicament-pediatrique-plan-dinvestigation-pediatrique/> ». (Consulté le 08/09/2019).

[13] European medicines agency. *PDCO monthly report of opinions on paediatric investigation plans and other activities*. 01/03/2019. [En Ligne], « https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/pdco-monthly-report-opinions-paediatic-investigation-plans-other-activities-26-february-01-march_en.pdf ». (Consulté le 10/09/2019)

[14] L.Jones Bridgette. *Définition de la pharmacocinétique*. 05/2018. [En ligne], « <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/principes-du-traitement-m%C3%A9dicamenteux-chez-l-enfant/pharmacocin%C3%A9tique-chez-l-enfant> ». (Consulté le 09/09/2019).

[15] Broué Pierre. *Hépatomégalie de l'enfant*. 2011. [En ligne], « https://www.gfhgnp.org/wordpress/wp-content/themes/kTheme-v2-gfhgnp/pdf/publications/liege-2011/020411-BroueP-Hepatomegalie_enfant.pdf » (Consulté le 10/09/2019).

[16] B. Deygas, B. Kassai. *Recherche clinique en pédiatrie quelle information pour l'enfant*. 2013. [En ligne], « <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19568.pdf> ». (Consulté le 08/08/2019).

- [17] Farinde Abimbola. *Définition de la pharmacodynamie*. 03/2017. **[En ligne]**, « <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/pharmacodynamie/d%C3%A9finition-de-la-pharmacodynamie> ». (Consulté le 09/09/2019)
- [18] Mme Flament Marie-Pierre. *Médicaments et Essais thérapeutiques en pédiatrie*. 2013. (Consulté le 10/09/2019)
- [19] Chappuy hélène. *Etude du consentement en recherche clinique pédiatrique*. 07/06/2007. **[En ligne]**, « http://www.ethique.sorbonne-paris-cite.fr/sites/default/files/these_h_chappuy.pdf ». (Consulté le 09/08/2019).
- [20] Geneviève Cadoret. *Le développement du cerveau après 5 ans*. 02/2016. **[En ligne]**, « <https://naitreetgrandir.com/fr/etape/5-8-ans/developpement/fiche.aspx?doc=developpement-cerveau-5-8-ans> ». (Consulté le 21/09/2019).
- [21] Anne Costisella. *L'âge de raison*. **[En ligne]**, « <https://www.mamanpourelavie.com/enfant/6-a-8-ans/psycho/estime-et-connaissance-de-soi/6821-l-age-de-raison.shtml> ». (Consulté le 21/09/2019).
- [22] Alfred Binnet, Th. Simon. *Le développement de l'intelligence chez l'enfant*. 1907. **[En ligne]**, « https://www.persee.fr/doc/psy_0003-5033_1907_num_14_1_3737 ». (Consulté le 22/09/2019)
- [23] Comité de protection des personnes (CPP) Sud-Méditerranée II. *L'affaire de Tuskegee*. 08/05/2006. **[En ligne]**, « www.cpp-sudmed2.fr/IMG/article_PDF/article_a90.pdf ». (Consulté le 10/09/2019).

[24] Futura Santé. *Anatomie de la rétine*. [En ligne], « <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/corps-humain-retine-4322/> ». (Consulté le 08/09/2019)

[25] Institut de la vision de Paris. Pas de date de mise en ligne. [En ligne], « <http://www.institut-vision.org/fr/news1/411-.html> ». (Consulté le 10/09/2019).

[26] Sarra kettler. *The story of Gypsy Rose Blanchard and her mother*. 17/07/2019. [En Ligne], « <https://www.biography.com/news/gypsy-rose-blanchard-mother-dee-dee-murder> ». (Consulté le 23/09/2019)

[27] Institut national de la santé et de la recherche médicale. *La recherche clinique pédiatrique*. 10/2017. [En Ligne], « https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2010_RechercheCliniquePediatrie_Dossier.pdf ». (Consulté le 10/09/2019).

ANNEXE 1 : Plaquette d'information pour les enfants de 6-10 ans

CPP (Comité de Protection des Personnes)

1 La maladie que tu as nécessite un traitement.

2 Avec l'accord de tes parents, ton docteur peut te proposer d'essayer un nouveau traitement*. Tu pourras donner ton avis et il sera respecté.

3 CPP le dragon a tout vérifié et tout contrôlé pour que le traitement se passe au mieux.

4 Des questions à poser sur le traitement, sur les médicaments, sur autre chose? Ton docteur est là pour t'écouter et répondre à tes questions. CPP le dragon est là pour l'aider. C'est toi qui décides!

5 Pendant tout le traitement, CPP le dragon et les autorités de santé suivent ce qui se passe.

6 Grâce à toi, d'autres enfants vont pouvoir être mieux soignés. Tu es vraiment formidable!

* Un nouveau traitement = C'est ça la recherche!

ALORS VOILÀ, JE VOULAIS VOUS DEMANDER ...

J'AI FAIT TRÈS ATTENTION

JE FERAI ÉGALEMENT TRÈS ATTENTION

SALUT !

MILLE MERCI À TOI !



ANNEXE 2 : Plaquette d'information pour les adolescents [18]

CPP (Comité de Protection des Personnes)

1 Ta maladie nécessite un traitement.

2 Avec l'accord des tes parents ton médecin peut te proposer d'essayer un nouveau traitement*. Ton avis est important et il sera respecté.

3 Le Comité de Protection des Personnes a fait le nécessaire en vérifiant et contrôlant pour que, lors du traitement, tout se passe au mieux pour toi.

4 Quand tu auras des questions, sur le traitement, ses effets, sur ta santé ou si tu as des inquiétudes ou un besoin d'information, ton médecin est là pour t'écouter et te répondre. Le CPP est là pour t'aider!

5 Pendant toute la durée du traitement, le CPP et les autorités de santé veillent à ce que ça roule!

6 Grâce à ton action et ton implication, d'autres jeunes vont pouvoir être mieux soignés. Tout le monde te remercie!

* Un nouveau traitement = C'est ça la recherche!



J'AI FAIT TRÈS ATTENTION

JE FERAI ÉGALEMENT TRÈS ATTENTION

ALORS VOILÀ, JE VOULAIS VOUS DEMANDER ...

SALUT !

MILLE MERCI À TOI !

ANNEXE 3 : Tableaux des études en fonction des pathologies

| Thématique | Etude clinique | Nombre total inclus | Nombre total screening | Nombre de consentement | Nombre de refus | Année |
|--------------|---|---------------------|------------------------|------------------------|-----------------|-------|
| Diabétologie | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC6446076/ | 293 | 976 | 293 | 396 | 2019 |
| Diabétologie | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC6448906/ | 20 | 25 | 20 | 4 | 2017 |
| Diabétologie | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC6476179/ | 102 | 128 | 102 | 5 | 2018 |
| Diabétologie | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC5804086/ | 17 | 30 | 17 | 13 | 2018 |
| Diabétologie | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC6583649/ | 90 | 181 | 90 | 4 | 2017 |

| Thématique | Etude clinique | Nombre total inclus | Nombre total screening | Nombre de consentement | Nombre de refus | Année |
|-----------------------|---|---------------------|------------------------|------------------------|-----------------|-------|
| Maladies respiratoire | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC6336542/ | 72 | 105 | 72 | 9 | 2019 |
| Maladies respiratoire | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC6265750/ | 152 | 160 | 152 | 2 | 2018 |
| Maladies respiratoire | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/29857783 | 512 | 713 | 512 | 15 | 2018 |
| Maladies respiratoire | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/29712666 | 62 | 70 | 62 | 3 | 2018 |
| Maladies respiratoire | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC5915210/ | 115 | 408 | 115 | 293 | 2017 |

| Thématique | Etude clinique | Nombre total inclus | Nombre total screening | Nombre de consentement | Nombre de refus | Année |
|------------|---|---------------------|------------------------|------------------------|-----------------|-------|
| MICI | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC5239765/ | 63 | 70 | 63 | 7 | 2017 |
| MICI | https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/216736/1/Paediatric Crohn Disease Disease Activity and.15-JPGN-PPA.pdf | 84 | 98 | 84 | 1 | 2016 |
| MICI | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC4255757/ | 83 | 100 | 83 | 1 | 2014 |
| MICI | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC4863642/ | 34 | 216 | 34 | 107 | 2016 |
| MICI | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC3387426/ | 71 | 498 | 71 | 81 | 2012 |

| Thématique | Etude clinique | Nombre total inclus | Nombre total screening | Nombre de consentement | Nombre de refus | Année |
|------------|---|---------------------|------------------------|------------------------|-----------------|-------|
| Neurologie | https://www-nejm-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1056/NEJMoA1615335?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov | 116 | 133 | 116 | 2 | 2017 |
| Neurologie | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/26662710 | 104 | 107 | 104 | 3 | 2016 |
| Neurologie | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC5224720/ | 208 | 446 | 208 | 103 | 2017 |
| Neurologie | https://onlinelibrary-wiley-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1111/epi.13256 | 104 | 107 | 104 | 3 | 2015 |
| Neurologie | https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC4610753/ | 45 | 92 | 45 | 12 | 2015 |

| Thématique | Etude clinique | Nombre total inclus | Nombre de screening | Nombre de consentement | Nombre de refus | Année |
|------------|---|---------------------|---------------------|------------------------|-----------------|-------|
| Oncologie | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC6307314/ | 68 | 174 | 68 | 106 | 2018 |
| Oncologie | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC6143098/ | 613 | 624 | 613 | 2 | 2016 |
| Oncologie | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC5980696/ | 27 | 30 | 27 | 1 | 2018 |
| Oncologie | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC5929218/ | 130 | 145 | 130 | 2 | 2018 |
| Oncologie | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC6142113/ | 6 | 12 | 6 | 1 | 2018 |

| Thématique | Etude clinique | Nombre total inclus | Nombre total screening | Nombre de consentement | Nombre de refus | Année |
|-------------|---|---------------------|------------------------|------------------------|-----------------|-------|
| Psychiatrie | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/28515196 | 67 | 161 | 67 | 14 | 2017 |
| Psychiatrie | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/27711249 | 21 | 48 | 21 | 4 | 2016 |
| Psychiatrie | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/27367832 | 142 | 206 | 142 | 17 | 2016 |
| Psychiatrie | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/26495770 | 56 | 71 | 56 | 8 | 2015 |
| Psychiatrie | https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/25239489 | 54 | 66 | 54 | 12 | 2015 |

9 RESUME

Aujourd'hui, au vu du manque de la **recherche clinique** en pédiatrie, une certaine réglementation a été mise en place dans le but de développer la recherche chez les enfants. Ayant remarqué cette difficulté, je me suis interrogée sur les potentiels liens existants entre les difficultés d'inclusion dans les **essais pédiatriques** et l'implication des parents. Grâce aux différentes recherches réalisées, j'ai relevé la valeur ajoutée de l'**implication des parents** au niveau de la recherche clinique. Ces derniers ont un rôle important car ils permettent justement de sensibiliser un maximum de personnes notamment lorsque cela concerne des **maladies rares** mais aussi de pouvoir récolter des fonds financiers pour le développement de la recherche.

D'autre part, l'implication des parents apporte une certaine sécurité chez l'enfant ce qui les rend plus à même d'accepter les différentes actions qui seront réalisées dans le cadre du protocole de l'étude.

Mots clés : *recherche clinique, difficultés d'inclusion, essais pédiatriques, implication des parents, maladies rares*

10 ABSTRACT

Today, due to the lack of clinical **research in paediatrics**, some regulation has been put in place with the aim of developing research in that field. In view of this difficulty, I wondered precisely whether the **difficulties of inclusion** in **paediatric trials** were related to the **involvement of parents**. Thanks to the various researches I have done, I realized the fact that the involvement of parents in clinical research is actually an advantage because it allows for instance the creation of association. Associations have an important role because they allow to raise awareness of many people, especially when it comes to **rare diseases**, but also to raise funds for the development of research.

Moreover, the involvement of parents brings some security to children which makes them more willing to accept the various acts that will be carried out to them as part of the protocol of the study.

Keywords : *research in paediatrics, difficulties of inclusion, paediatric trials, involvement of parents, rare diseases*